



(19) BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

(12) Offenlegungsschrift  
(10) DE 100 15 866 A 1

(51) Int. Cl. 7:  
**C 07 B 45/02**

C 07 C 309/63  
C 07 D 227/04  
C 07 D 247/00  
C 07 D 261/20  
A 61 K 31/47  
// C07D 521/00

(21) Aktenzeichen: 100 15 866.8  
(22) Anmeldetag: 30. 3. 2000  
(43) Offenlegungstag: 11. 10. 2001

(71) Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

(72) Erfinder:  
Heil, Markus, Dr., 42799 Leichlingen, DE; Meier, Heinrich, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Naab, Paul, Dr., 42287 Wuppertal, DE; Voerste, Arnd, Dr., 50670 Köln, DE; de Vry, Jean, Dr., 51503 Rösrath, DE; Denzer, Dirk, Dr., 42719 Solingen, DE; Mauler, Frank, Dr., 51491 Overath, DE; Lustig, Clemens, Dr., 42115 Wuppertal, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

(54) Aryl- und Heteroarylsulfonate

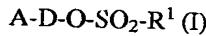
(57) Die Erfindung betrifft neue Aryl- und Heteroarylsulfonate und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie neue Aryl- und Heteroarylsulfonate zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung von Schmerzzuständen und neurodegenerativen Erkrankungen.

13  
13  
26

## DE 100 15 866 A 1

## Beschreibung

- [0001] Die Erfindung betrifft neue Aryl- und Heteroarylsulfonate und Verfahren zu ihrer Herstellung, sowie neue Aryl- und Heteroarylsulfonate zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Behandlung von Schmerzzuständen und neurodegenerativen Erkrankungen.
- [0002]  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) und in geringem Maße auch  $\Delta^8$ -THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u. a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.
- [0003] Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und die Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).
- [0004] CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via  $G_i/G_o$ -Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüber hinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.
- [0005] Mehrere Strukturklassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise  $\Delta^9$ -THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkylinole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.
- [0006] In WO-A-98/37061, WO-A-00/10967 und WO-A-00/10968 werden substituierte Aryloxy-phenol Sulfonsäureester und ihre Wirkung als CB1-Rezeptor-Agonisten beschrieben.
- [0007] Die EP-A-0 098 448 offenbart substituierte Imidazol-2-yl-phenol Alkansulfonsäureester und ihre Wirkung auf die Kontraktilität des Herzens.
- [0008] Derivate von Imidazolyl- und Pyrazolyl-phenol Sulfonsäureestern und ihre herbizide und pestizide Wirkung sind aus WO-A-92/06962, WO-A-93/15074 und WO-A-94/05633 bekannt.
- [0009] Das US-A-3,346,612 offenbart Perfluoroctansulfonsäureester von 2- und 4-Hydroxybiphenyl als Flammenschutzmittel.
- [0010] Bestimmte substituierte Phenol Nonafluorbutansulfonsäureester und Butansulfonsäureester sind aus den Synthesepublikationen J. Org. Chem. 1998, 63, 203–208 bzw. Tetrahedr. Lett. 1999, 40, 6871–6874 bekannt.
- [0011] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



- 35 in welcher  
A für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder Heteroaryl mit 5 bis 10 Ringatomen steht, wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und
- 40 wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy,  $-\text{CO}_2\text{R}^2$ ,  $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ ,  $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$  und  $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$  substituiert sind, wobei ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder  $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  substituiert ist, worin
- 45  $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}$  und  $\text{R}^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeuten,
- D für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Arylen oder Heteroarylen mit 5 bis 10 Ringatomen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy und  $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$  substituiert sind, worin
- $\text{R}^{15}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeutet, und
- 50  $\text{R}^1$  für ( $C_4$ - $C_8$ )-Alkyl steht,  
für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,  
für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl steht, oder  
für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl steht,  
wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind, und deren Salze,
- 55 60 mit der Ausnahme von  
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen D Phenylen und  $\text{R}^1$  1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl ist, und mit der Ausnahme von  
[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat und  
[1,1'-Biphenyl]-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat.  
65 [0012] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung

# DE 100 15 866 A 1

[0013] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im Allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

[0014] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

[0015] Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

[0016] Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

[0017] Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

[0018] ( $C_6-C_{10}$ )-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen monovalenten, aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

[0019] ( $C_6-C_{10}$ )-Arylen steht im Rahmen der Erfindung für einen divalenten, aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Benzol-1,2-diyl, Benzol-1,3-diyl, Benzol-1,4-diyl, Naphtalin-1,2-diyl, Naphtalin-1,3-diyl, Naphtalin-1,4-diyl. Bevorzugt ist Benzol-diyl (Phenylen), insbesondere Benzol-1,3-diyl.

[0020] 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für monovalente, 5- bis 10-gliedrige, Heteroatome enthaltende aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N.

[0021] Heteroaryl kann über ein Ringkohlenstoff oder Ringheteroatom gebunden sein. Bevorzugt erfolgt die Bindung über ein Ringkohlenstoffatom. Beispielsweise seien genannt: Fur-2-yl, Fur-3-yl, Thienyl, Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrrol-3-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Pyrazolyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolicenyl, Indol-1-yl, Indol-2-yl, Indol-4-yl, Indol-7-yl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl oder Chinazolinyl. Bevorzugt sind Pyridyl und Chinolyl.

[0022] 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für monovalente, 5- bis 6-gliedrige, Heteroatome enthaltende aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Bevorzugt erfolgt die Bindung über ein Ringkohlenstoffatom. Beispielsweise seien genannt: Fur-2-yl, Fur-3-yl, Thienyl, Pyrrol-1-yl, Pyrrol-2-yl, Pyrrol-3-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Pyrazolyl, Pyrid-2-yl, Pyrid-3-yl, Pyrid-4-yl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl. Bevorzugt ist Pyridyl.

[0023] Eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome, die benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl verbindet, steht im Rahmen der Erfindung für eine Kette von mit Wasserstoff abgesättigten Kohlenstoff und/oder Heteroatomen, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Die einzelnen Brückenatome können durch Einfachbindungen oder teilweise durch Mehrfachbindungen, bevorzugt Doppelbindungen, miteinander verbunden sein. Die miteinander verbrückten Ringatome in Aryl oder Heteroaryl können ortho, meta oder peri zueinander stehen, bevorzugt ist ortho. Beispielsweise seien genannt: Propan-1,3-diyl, 1-Aza-propan-1,3-diyl, 2-Aza-propan-1,3-diyl, 1-Thia-propan-1,3-diyl, 1-Oxa-propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, 1-Aza-4-oxa-butan-1,4-diyl, 1,4-Diaza-butan-1,4-diyl, But-2-en-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, Hexan-1,6-diyl, Heptan-1,7-diyl. Als Beispiele für verbrückte Aryle oder Heteroaryle seien genannt: Indan-4-yl, Inden-4-yl, Indolin-5-yl, Chroman-6-yl, Chromen-6-yl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphthan-5-yl, 5H-Pyrido[2,3-d][1,2]oxazin-3-yl.

[0024] 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht im Rahmen der Erfindung für divalente, 5- bis 10-gliedrige, Heteroatome enthaltende, aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Heteroarylen kann über Ringkohlenstoff und/oder Ringheteroatome gebunden sein. Bevorzugt erfolgt die Bindung über Ringkohlenstoffatome. Die beiden benachbarten Gruppen können ortho, meta oder gegebenenfalls para an das Heteroaryl gebunden sein. Bevorzugt ist meta. Beispielsweise seien genannt: Furan-2,3-diyl, Furan-3,4-diyl, Thiophen-2,3-diyl, Thiophen-2,4-diyl, Thiophen-2,5-diyl, Pyrrol-1,2-diyl, Pyrrol-2,3-diyl, Pyrrol-3,4-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Pyridin-2,3-diyl, Pyridin-3,4-diyl, Pyridin-3,5-diyl, Pyridin-3,6-diyl, Pyrazin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyridazin-diyl, Indolicen-diyl, Indol-1,2-diyl, Indol-2,3-diyl, Indol-4,5-diyl, Indol-4,6-diyl, Indol-4,7-diyl, Benzo[b]thien-diyl, Benzo[b]furan-diyl, Indazolin-diyl, Chinolin-diyl, Isochinolin-diyl, Naphthyridin-diyl oder Chinazolin-diyl. Bevorzugt sind PyridindiyI und Chinolin-diyl.

[0025] 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht im Rahmen der Erfindung für divalente, 5- bis 6-gliedrige, Heteroatome enthaltende, aromatische Reste, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die vorzugsweise ausgewählt werden aus O, S und N. Heteroarylen kann über Ringkohlenstoff und/oder Ringheteroatome gebunden sein. Bevorzugt erfolgt die Bindung über Ringkohlenstoffatome. Die beiden benachbarten Gruppen können ortho, meta oder gegebenenfalls para an das Heteroaryl gebunden sein. Bevorzugt ist meta. Beispielsweise seien genannt: Furan-2,3-diyl, Furan-3,4-diyl, Thiophen-2,3-diyl, Thiophen-2,4-diyl, Thiophen-2,5-diyl, Pyrrol-1,2-diyl, Pyrrol-2,3-diyl, Pyrrol-3,4-diyl, Imidazol-diyl, Pyrazol-diyl, Pyridin-2,3-diyl, Pyridin-3,4-diyl, Pyridin-3,5-diyl, Pyridin-3,6-diyl, Pyrazin-diyl, Pyrimidin-diyl, Pyridazin-diyl.

[0026] ( $C_1-C_8$ )-Alkyl oder ( $C_1-C_6$ )-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

[0027] ( $C_4-C_6$ )-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 4 bis 6

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# DE 100 15 866 A 1

[0028] ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl und ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen und 1 oder gegebenenfalls mehr Doppelbindungen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl, n-Hex-3-en-1-yl, Oct-4-en-2-yl.

5 [0029] ( $C_4$ - $C_6$ )-Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: n-But-2-en-1-yl, i-Pentenyl, n-Pentenyl, oder Hexenyl. Bevorzugt sind n-But-2-en-1-yl, n-Pent-2-en-1-yl und n-Hex-2-en-1-yl.

10 [0030] ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl oder ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkinyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkinylrest mit 2 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkinylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

15 [0031] ( $C_4$ - $C_6$ )-Alkinyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkinylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: n-But-2-in-1-yl, i-Pentinyl, n-Pentinyl, oder Hexinyl. Bevorzugt sind n-But-2-in-1-yl, n-Pent-2-in-1-yl und n-Hex-2-in-1-yl.

20 [0032] ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkandiyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkandiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Ethylen, Propylen, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pantan-2,4-diyl.

25 [0033] ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxyl und n-Hexoxy.

30 [0034] ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkanoyl oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoylrest mit 1 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylicarbonyl und Hexylcarbonyl oder Heptylcarbonyl. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Propionyl.

35 [0035] ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl und ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl. Bevorzugt sind Cyclopentyl und Cyclohexyl.

40 [0036] Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

[0037] Tri-( $C_1$ - $C_6$ )-alkylamine stehen im Rahmen der Erfindung für tertiäre Amine, wobei der Aminostickstoff durch drei gleiche oder verschiedene Alkylreste substituiert ist. Beispielsweise seien genannt: Triethylamin, Diisopropylethylamin, Tri-n-propylamin.

45 [0038] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist,

40 D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano und Trifluormethoxy substituiert sind, und

R<sup>1</sup> für ( $C_4$ - $C_8$ )-Alkyl steht, oder

für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist, und deren Salze,

mit der Ausnahme von

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen D Phenylen und R<sup>1</sup> 1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl ist, und

50 mit der Ausnahme von

[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat und

[1,1'-Biphenyl]-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat.

55 [0039] Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, dass man

eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),

A-D-OH (II)

in welcher

60 A und D die oben angegebene Bedeutung haben, in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),

X<sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> (III)

65 in welcher

X<sup>1</sup> für eine Abgangsgruppe steht, und

## DE 100 15 866 A 1

oder

[B] eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

A-X<sup>2</sup> (IV)

5

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, und

X<sup>2</sup> für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe -B(OR<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -SnR<sup>17</sup><sub>3</sub>, -ZnR<sup>18</sup> und -SiR<sup>19</sup>Cl<sub>2</sub> steht, worin

R<sup>16</sup> für Wasserstoffoder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, oder zwei R<sup>16</sup>-Reste gemeinsam (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl oder Benzol-1,2-diyly bedeuten, und

10

R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten,

in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V),

X<sup>3</sup>-D-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> (V)

15

in welcher

X<sup>3</sup> eine geeignete Abgangsgruppe ist, und

D und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben

umsetzt,

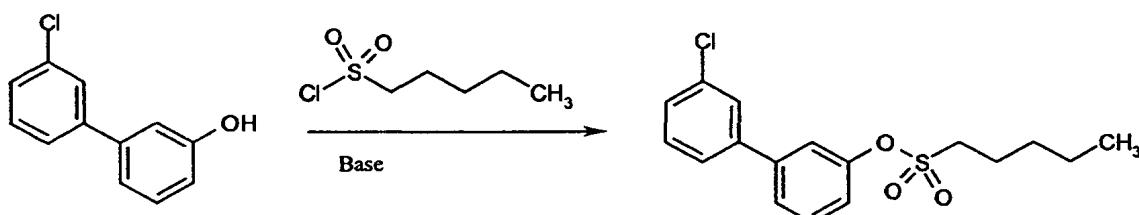
20

und gegebenenfalls nach [A] oder [B] Substituenten in den Reaktionsprodukten nach üblichen Methoden derivatisiert.

[0040] Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

25

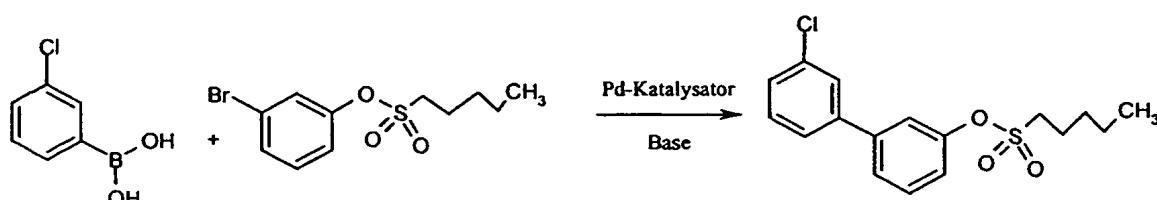


30

35

[B]

40



45

[0041] Inerte Lösungsmittel im Sinne der Erfindung sind solche Lösungsmittel, die sich unter den gewählten Reaktionsbedingungen nicht oder nur unwesentlich verändern.

50

[0042] Für das Verfahren [A] geeignete, inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether, wie z. B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, p-Kresol, Toluol, Xylo, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel oder Zweiphasensysteme mit Wasser zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Methylchlorid, Methylchlorid/Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dioxan/Wasser.

55

[0043] Als Basen eignen sich für Reaktion [A] organische Amine, insbesondere Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamine wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder Heterocyclen wie Pyridin, Methylpiperidin, Piperidin oder N-Methylmorpholin, Alkali- bzw. Erdalkalimetallhydroxide oder -Carbonate, wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Alkohole, wie beispielsweise Natriummethanolat oder Natriummethanolat. Bevorzugt sind Triethylamin und Natriumhydroxid.

60

[0044] Die Basen werden im Allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

65

[0045] Das Verfahren [A] kann gegebenenfalls auch in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchgeführt wer-

# DE 100 15 866 A 1

Gruppe, vorzugsweise Triflat.

[0047] Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z. B. 0,5 bis 3 bar) durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

5 [0048] Das Verfahren [A] wird in einem Temperaturbereich von 0°C bis 100°C, vorzugsweise bei 0°C bis 30°C und bei Normaldruck durchgeführt.

10 [0049] Das Verfahren [B] stellt eine reduktive Kupplung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV) und (V) dar, wie sie z. B. in L. S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley, 1994, beschrieben ist. Palladium-katalysierte, reduktive Kupplungen mit Boronsäuren ('Suzuki-Kupplung') werden beispielsweise beschrieben in: Tetrahedr. Lett. 1985, 26, 2667–2670; Chem. Commun. 1984, 1287–1289; A. Suzuki und T. N. Mitchell in "Metal-catalyzed cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, S. 49ff bzw. S. 167ff.

15 [0050] Als geeignete, inerte Lösungsmittel für Reaktionsschritt [B] haben sich beispielsweise die folgenden erwiesen: organische Lösemittel wie Ether, wie z. B. Diethylether, Glykolmono- oder -dimethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, p-Kresol, Toluol, Xylol, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, oder Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Essigester, Pyridin, Triethylamin oder Picolin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel, gegebenenfalls auch mit Wasser zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Dimethoxyethan.

20 [0051] Als Palladium-Katalysatoren seien beispielhaft Pd(II)-Verbindungen genannt, wie Cl<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und Pd(OAc)<sub>2</sub>, oder Pd(0)-Verbindungen, wie Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> und Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

25 [0052] Als Basen werden für das Verfahren [B] Alkalimetallcarbonate und -hydrogencarbonate, insbesondere Natriumcarbonat, Alkalimetall-Hydroxide, insbesondere Natriumhydroxid, oder organische Amine, insbesondere Tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin, bevorzugt.

[0053] Die Abgangsgruppe X<sup>3</sup> kann beispielsweise Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, oder ein Triflat sein.

[0054] Die Basen werden im Allgemeinen in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

25 [0055] Die Umsetzungen können bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck (z. B. 0,5 bis 5 bar) durchgeführt werden. Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

[0056] Die Reaktionen werden in einem Temperaturbereich von –20°C bis 120°C, vorzugsweise bei 0°C bis 90°C durchgeführt.

30 [0057] Derivatisierungen von Reaktionsprodukten der Reaktionen [A] oder [B] erfolgen nach üblichen Methoden und schließen Reduktion, Oxidation, Hydrolyse und/oder Kondensation ein.

[0058] Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise dadurch, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel (VI),

## A-X<sup>4</sup> (VI)

35

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, und

X<sup>4</sup> die für X<sup>3</sup> angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VII),

40

## X<sup>5</sup>-D-O-R<sup>20</sup> (VII)

in welcher

X<sup>5</sup> die für X<sup>2</sup> angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

45

D die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>20</sup> für eine geeignete Hydroxylschutzgruppe, vorzugsweise für Methyl, Benzyl, Allyl, Methoxymethyl, 2-Trimethylsilylethoxymethyl oder Trimethylsilyl steht, unter den für Verfahren [B] angegebenen Bedingungen umgesetzt wird und anschließend die Hydroxylschutzgruppe unter geeigneten Bedingungen abgespalten wird.

50

[0059] Die Einführung von Hydroxylschutzgruppen und deren Abspaltung ist bekannt (z. B. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2<sup>nd</sup> ed., New York, 1991 und die dort zitierte Literatur; J. Org. Chem. 1999, 64, 9719–9721).

[0060] Umgekehrt lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) auch durch Kopplung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII),

55

## A-X<sup>6</sup> (VIII)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat, und

60

X<sup>6</sup> die für X<sup>2</sup> angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX),

## X<sup>7</sup>-D-O-R<sup>21</sup> (IX)

65

in welcher

X<sup>7</sup> die für X<sup>3</sup> angegebene Bedeutung hat und mit dieser gleich oder von dieser verschieden ist,

# DE 100 15 866 A 1

unter den für Verfahren [B] angegebenen Bedingungen herstellen.

[0061] Verbindungen der allgemeinen Formel (II), in welchen die Verknüpfung von A und D über ein Heteroatom, wie beispielsweise ein Stickstoffatom, und ein Kohlenstoffatom erfolgt, sind bekannt und können analog literaturbekannter Verfahren erhalten werden: z. B. Synthese von 1-Phenylpyrazolderivaten in K. Kirschke in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) (E. Schumann, Ed.) Thieme Verlag, Stuttgart 1994, S. 399–763; Synthese von 1-Phenylpyrrol-derivaten in Heterocycles 1996, 75–82 oder Chem. Pharm. Bull. 1973, 21, 1516; Synthese von 1-Phenylimidazolderivaten in J. Med. Chem. 1989, 32, 575–583.

[0062] Verbindungen der Formel (III) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z. B. J. Chem. Soc. C 1968, 1265; Chem. Ber. 1967, 100, 1696; fluorierte Alkansulfonsäurechloride können z. B. erhalten werden nach WO-A-98/37061 oder DE-A-19 42 264).

[0063] Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (IX) sind, wenn  $X^4$  bzw.  $X^7$  für Iod oder Brom steht, kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können anhand literaturbekannter Verfahren erhalten werden (vgl. z. B. J. March, 'Advanced Organic Chemistry', 4<sup>th</sup> Ed., Wiley, 1992, Seite 531–534 bzw. die dort zitierte Literatur). Wenn  $X^4$  bzw.  $X^7$  für Triflat stehen, können die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (IX) aus den entsprechenden Alkoholen nach bekannter Weise erhalten werden (zum Einsatz von Triflates als Abgangsgruppen vgl. z. B. Synth. 1990, 1145–1147). Die entsprechenden Alkohole sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können anhand literaturbekannter Verfahren erhalten werden (z. B. zur Synthese von Phenolen vgl. z. B. J. March, 'Advanced Organic Chemistry', 4<sup>th</sup> Ed., Wiley, 1992, Seite 1295 bzw. die dort zitierte Literatur).

[0064] Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VII) und (VIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z. B. für aromatische Boronsäuren bzw. Boronsäureester: J. Chem. Soc. C 1966, 566; J. Org. Chem. 1973, 38, 4016; J. Org. Chem. 1995, 60, 7508; Tetrahedr. Lett. 1997, 3447; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedr. Lett. 1990, 31, 1347).

[0065] In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_5$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy,  $-CO_2R^2$ ,  $-CONR^3R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,  $-NR^7COR^8$ ,  $-NR^9SO_2R^{10}$  und  $-NR^{11}R^{12}$  substituiert sind, wobei ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder  $-NR^{13}R^{14}$  substituiert ist, worin

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeuten,

D für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy und  $CO_2R^{15}$  substituiert sind, worin

$R^{15}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeutet, und

$R^1$  für ( $C_3$ - $C_8$ )-Alkyl steht,

für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,

für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl steht, oder

für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind, und deren Salze,

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

[0066] Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, wobei

A für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist, D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano und Trifluormethoxy substituiert sind, und

$R^1$  für ( $C_3$ - $C_8$ )-Alkyl steht, oder

für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist.

[0067] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

50

60

65

# DE 100 15 866 A 1

wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> und -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiert sind, wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Cyano, Hydroxy oder -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> substituiert ist,

5 worin R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

D für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy und -CO<sub>2</sub>R<sup>15</sup> substituiert sind,

worin

R<sup>15</sup> Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl bedeutet, und

15 R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl steht, oder

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind, und deren Salze,

20 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen und/oder neurodegenerativen Erkrankungen.

[0068] Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Verwendung für Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,

25 wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist,

D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano und Trifluormethoxy substituiert sind, und

30 R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist.

35 [0069] Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welchen D ein metasubstituiertes Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist.

[0070] Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R<sup>1</sup> für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,

40 für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht, oder

für (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkinyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind, mit der Maßgabe, dass Alkyl, Alkenyl und Alkinyl nicht perfluoriert sind.

45 [0071] Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> 4,4,4-Trifluorbut-1-yl oder n-Pentyl bedeutet.

[0072] Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

50 [0073] Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder chronischen Schmerzen sowie neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Krebsinduzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminale Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (lower back pain) oder rheumatischen Schmerzen.

55 [0074] Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Migräne, Spastizität, Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und artero- und/oder arteriosklerotischer Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression, neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer'scher, Parkinsonscher oder Huntingtonscher Krankheit, Multipler Sklerose, amyotrophischer Lateralsklerose (ALS), Neurodegeneration durch akute und/oder chronische, virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz sind die erfindungsgemäßen Verbindungen ebenfalls geeignet.

60 [0075] Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

[0076] Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle

# DE 100 15 866 A 1

unerkrankungen (z. B. Lupus erythematoses in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z. B. primär chronische Polyarthritiden, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z. B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z. B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z. B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z. B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z. B. Schmerz.

5

[0077] Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von Schmerz, Spastizität, cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

10

[0078] Außerdem zeichnen sich die erfundungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe metabolische Stabilität und eine hohe orale Bioverfügbarkeit. Somit eignen sie sich besonders zur oralen Therapie.

[0079] Die in vitro-Wirkung der erfundungsgemäßen Verbindungen an Cannabinoid-Rezeptoren kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

15

## 1. Ratten-CB1-Luciferase Reporteren Test

[0080] Stammkulturen einer Ratten-CHOCB1 Reporter-Zelllinie wurden nach der in der WO-A-98/37061, S. 55 f. beschriebenen Methode hergestellt.

20

[0081] Für das Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1 : 10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napfin 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1 x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5%). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10% Glycerin, 3% TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO<sub>4</sub>, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

25

[0082] Zur Inaktivierung von G<sub>i</sub>-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

30

[0083] Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one site competition).

35

[0084] Die Beispiele 3 und 17 zeigen in diesem Test IC<sub>50</sub>-Werte von 2,4 nM bzw. 16 nM.

## 2. hCB2-Luciferase Reporteren Test

40

[0085] CHOluc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert.

[0086] Transfektion, Klonelektion und Testentwicklung wurden analog zu den Arbeiten mit dem Ratten CB1-Rezeptor durchgeführt. Das folgende Testprotokoll wurde zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zur Substanz-Testung verwendet:

45

[0087] Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO<sub>2</sub> gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1 : 10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napfin 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5% FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200 x Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lysereagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10% Glycerin, 3% Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 mM ATP, 1 mM, Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO<sub>4</sub>, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Messsystem (Hamamatsu) bestimmt.

50

[0088] Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden mit dem Program GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

55

## 3. Bindung an Ratten Cortex Membranen

60

[0089] Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

65

# DE 100 15 866 A 1

## 4. Mikrosomale Stabilitätsuntersuchungen

- [0091] Die metabolische Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in Lebermikrosomen der Ratte gemessen werden (analog J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 283. 46–58).
- 5 [0092] Zur Bestimmung der mikrosomalen Stabilität und Hochrechnung der auf Grund des Leber-First-Pass Effektes (Phase 1 Reaktionen) maximal möglichen Bioverfügbarkeit (Fmax) wird die Substanz in geringer Konzentration mikrosomalem Protein über 15 Minuten unter Zusatz von Cofaktoren bei 37°C inkubiert.
- [0093] Die Inkubation, sowie die Probenabnahme erfolgt auf einem modifizierten Pipettierautomaten der Firma Canberra Packard.
- 10 [0094] Die Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen sowie weitere pharmakokinetische Parameter können in vivo in folgender Weise bestimmt werden:

## 5. Pharmakokinetik in der Ratte

- 15 a) Intravenöse Infusion
- [0095] Die Substanz wird durch eine Brauniile über eine laterale Schwanzvene direkt in den Blutstrom über 15 Minuten infundiert. Für die exakte Verabreichung der gewählten Dosis und des Volumens wird eine kalibrierte 20 ml Spritze verwendet. Für die Infusion wird eine Pumpe von Braun Melsungen Nr. 152440/1 verwendet.
- 20 b) Perorale Applikation
- [0096] Die Substanzgabe erfolgt als Bolus über eine Schlundsonde.
- 25 c) Probennahme und Aufarbeitung

Blut und Plasma

- [0097] Blutproben werden von katheterisierten Tieren (Vena jugularis) in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma auf geeignete Weise für die Analytik (LC-MS-MS) vorbereitet. Das Plasma wird bis zur Analytik bei < –15°C aufbewahrt.
- 30 d) Pharmakokinetische Ergebnisse zu Beispiel 2
- 35 [0098] Microsomale Daten (Lebermikrosomen der Ratte) sagen eine maximal mögliche Verfügbarkeit von bis zu 100% voraus.
- [0099] Die aus den in vivo Versuchen (Ratte) abgeleiteten pharmakokinetischen Parameter sind:
- [0100] P. o.-Daten: (Dosis: 3 mg/kg):  $AUC_{norm}$ : 0.322 kg · h/l,  $C_{max,norm}$ : 0.0674 kg/l,  $t_{max}$ : 3 h,  $t_{1/2}$ : 1.7 h, F: 100%.
- [0101] I. v.-Daten: (Dosis: 0.3 mg/kg): CL: 3.11/h/kg,  $V_{SS}$ : 5.81/kg,  $t_{1/2}$ : 2.2 h.
- 40 [0102] Die in vivo-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

## 6. Hypothermie (Ratte)

- 45 [0103] Die in vivo-agonistische Wirkung am CB1 Rezeptor wurde überprüft im Hypothermie Assay der Ratte.
- [0104] Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (p. o.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls p. o., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen (Cremophore EL 1–10% + Aqua Dest.). Die Körpertemperatur wird 120 und 240 Minuten nach p. o.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5–7 Tiere (Ratten).
- 50 Ratten Hypothermie – Agonismus Prüfung

Beispiel	$ED_{1^{\circ}C}$ <sup>a)</sup> [mg/kg]
2	5 mg/kg

<sup>a)</sup> Effektive Dosis für die Reduktion der Körpertemperatur um 1°C

- 60 [0105] Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schmerzzuständen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

## 7. Axotomie von Ischiasverzweigungen bei der Ratte (Chronisches Schmerzmodell)

- 65 [0106] Unter Pentobarbital-Anästhesie wird die Trifurkation eines Ischias-Nerven freipräpariert, der Peroneus- sowie

# DE 100 15 866 A 1

algesie. Diese Hyperalgesie wird mit Hilfe eines Druckaufnehmers im Vergleich zu scheinoperierten Tieren getestet (elektronisches von Frey Anästhesiometer, IITC Inc.-Life Science Instruments, Woodland Hills, CA, USA).

[0107] Die Substanzapplikation erfolgt zu unterschiedlichen Zeitpunkten vor der Schmerztestung über unterschiedlichen Applikationsrouten (i. v., i. p., p. o., i. t., l. c. v., transdermal).

[0108] Beispiel 2 reduziert die Hyperalgesie im Modell bei einer minimal wirksamen Dosierung von 1 mg/kg, p. o. (akute Applikation, 60 Minuten vor Test). 5

[0109] Die Eignung der erfundungsgemäßen Verbindungen beispielsweise zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen kann im Modell der Permanenten focalen cerebralen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) oder im Modell des Subdurale Hämatoms bei der Ratte (SDH) gezeigt werden (WO-A-98/37061, S. 60 f.).

[0110] Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulat, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen. 10

[0111] Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmitel verwendet werden können. 15

[0112] Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut. 20

[0113] Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,0001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,0005 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

[0114] Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen. 25

[0115] Die Bestimmung der Retentionszeit von Ausgangsverbindungen und Herstellungsbeispielen mit HPLC erfolgte unter folgenden Bedingungen: 30

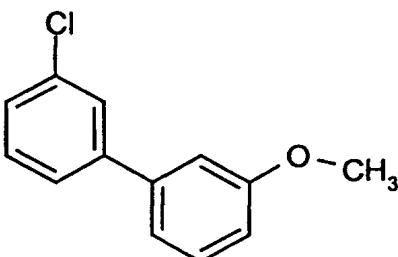
[0116] Säule: Kromasil C18 60 · 2; Injektionsvolumen 1,00 µl; Fluss: 0,75 ml/min: Eluent: A = 0,01 M aq H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, B = CH<sub>3</sub>CN; Gradient [t(min): A/B]: 0: 90/10; 0,5: 90/10; 4,5: 10/90; 6,5: 10/90; 7,5: 90/10.

## Ausgangsverbindungen

### Beispiel 1A

#### 3-(3-Chlorphenyl)phenol

#### a) 3-(3-Chlorphenyl)phenylmethylether



[0117] Unter Argon werden 250 mg (1,293 mmol) 3-Bromchlorbenzol in 2,5 ml Dimethoxyethan vorgelegt, mit 1,42 ml 2M-Natriumcarbonatlösung, 12,5 mg Dichlorbis(triphenylphosphin) palladium(II) und 236 mg (1,550 mmol) 3-Methoxyphenylboronsäure (J. Chem. Soc. Perkin I 1996, 2591–97) versetzt und 18 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über eine Kartusche, gefüllt mit 3 g Extrelut® NT3 (Merck) filtriert, und das Produkt mit Dichlormethan ausgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04–0,063 nm) mit Cyclohexan/Dichlormethan 6/1 als Laufmittel gereinigt. 45

Ausbeute: 261 mg (92,5% der Theorie)

Rf (Cyclohexan/Dichlormethan 6/1) = 0,36

MS(EI): 219 (M + H)

HPLC, Retentionszeit = 5,28 min

## DE 100 15 866 A 1

b) 3-(3-Chlorphenyl)phenol



[0118] 220 mg (1,01 mmol) 3-(3-Chlorphenyl)phenylmethylether aus Beispiel 1A werden in 2 ml Eisessig gelöst, mit 1,3 ml 48 prozentiger wässriger Bromwasserstoffsäure versetzt und 4 h bei Rückflusstemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck zur Trockne eingeengt, der Rückstand mit 1,5 ml Wasser und 10 ml Dichlormethan versetzt, auf eine Kartusche, gefüllt mit 3 g Extrelut® NT3 (Merck) gegeben und das Produkt mit Dichlormethan ausgewaschen. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel (0,04–0,063 nm) mit Cyclohexan/Dichlormethan 10/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 204 mg (98% der Theorie)

20 Rf (Cyclohexan/Dichlormethan 10/1) = 0,24

MS(EI): 205 (M + H)

HPLC, Retentionszeit = 4,43 min

[0119] Nach dem für Beispiel 1A beschriebenen Verfahren wurden die Verbindungen der Tabelle 1 aus den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit den entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (VII), nämlich 3-Methoxyphenylboronsäure (3-MPB) oder 4-Methoxyphenylboronsäure (4-MPB; Tetrahedron 1992, 48, 8073–8078), erhalten.

30

35

40

45

50

55

60

65

## DE 100 15 866 A 1

Tabelle 1

Bei-spiel	Struktur	X <sup>4</sup> [Ausgangs-verbin-dung (VI)]	Ausgangs-verbindung (VII)	Aus-beute [%]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]	MS (EI) [m/z]
2A		Br <sup>1)</sup>	3-MPB	89,2	4,67	239 (M+H)
3A		Br	3-MPB	93,18	4,55	239 (M+H)
4A		Br	4-MPB	85,33	4,55	239 (M+H)
5A		Br	3-MPB	44,15	4,5	257 (M+H)
6A		Br	3-MPB	93,35	4,41	239 (M+H)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## DE 100 15 866 A 1

Beispiel	Struktur	X <sup>4</sup> [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]	MS (EI) [m/z]
7A		Br	4-MPB	91,29	4,41	239 (M+H)
8A		Br	3-MPB	94	4,6	255 (M+H)
9A		Br	4-MPB	86,24	4,6	255 (M+H)
10A		Br	3-MPB	98,06	4,43	205 (M+H)
11A		Br	3-MPB	50,3	0,71	186 (M+H)

## DE 100 15 866 A 1

Bei- spiel	Struktur	X <sup>4</sup> [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]	MS (EI) [m/z]
12A		Br	4-MPB	94,19	4,51	239 (M+H)
13A		Br	3-MPB	81,54	4,55	199 (M+H)
14A		Br	3-MPB	61,79	3,67	240 (M+H)
15A		Br	3-MPB	95,61	4,6	240 (M+H)
16A		Br	3-MPB	54,43	2,52	228 (M+H)
17A		Br	3-MPB	97,23	4,54	240 (M+H)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## DE 100 15 866 A 1

Beispiel	Struktur	X <sup>4</sup> [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]	MS (EI) [m/z]
18A		Br	3-MPB	61,84	3,62	215 (M+H)
19A		Br	3-MPB	91,59	4,11	216 (M+H)
20A		Br	3-MPB	92,74	3,85	213 (M+H)
21A		Br	3-MPB	89,6	4,78	240 (M+H)
23A		Br	3-MPB	95,14	4,65	213 (M+H)

## DE 100 15 866 A 1

Bei- spiel	Struktur	X <sup>4</sup> [Ausgangs- verbin- dung (VI)]	Ausgangs- verbindung (VII)	Aus- beute [%]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]	MS (EI) [m/z]
24A		Br	3-MPB	82,91	3,38	222 (M+H)
25A		OTf <sup>2)</sup>	3-MPB	78,97	4,05	226 (M+H)
26A		Br <sup>3)</sup>	3-MPB	85,13	3,81	(DCI,NH <sub>3</sub> ) 225 (M+H)
27A		Br	3-MPB	77,55	4,24	(DCI,NH <sub>3</sub> ) 247 (M+NH <sub>4</sub> )
28A		Br	3-MPB	89,03	3,43	(DCI,NH <sub>3</sub> ) 231 (M+NH <sub>4</sub> )

<sup>1)</sup> J.Amer.Chem.Soc. 1943, 65, 389<sup>2)</sup> hergestellt aus 3-Methyl-1,2-benzisoxazol-4-ol (J. Chem. Soc. Perkin I 1973, 2220-2222)<sup>3)</sup> hergestellt durch N-Methylierung von 4-Brom-1*H*-indazol (J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 1063) mit Methyliodid und Kaliumcarbonat in DMF

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

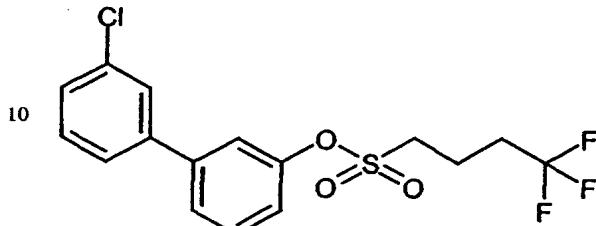
## DE 100 15 866 A 1

## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

5

## 3'-Chloro [1,1'-biphenyl]-3-yl 4,4,4-Trifluorobutanesulfonate



[0120] 84,00 mg (0,41 mmol) 3-(3-Chlorphenyl)phenol aus Beispiel 1A werden bei 0°C in 1,0 ml Dichlormethan vorgelegt, mit 66,15 mg (0,205 mmol) Tetrabutylammoniumbromid und 0,0613 ml 45 prozentiger Natronlauge versetzt. Nachdem eine Lösung von 103,7 mg (0,49 mmol) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid (WO-A-98/37061, S. 131) in 1 ml Dichlormethan zugetropft wurde, wird 1,5 Stunden bei 25°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 ml Wasser versetzt und über eine Kartusche gefüllt mit 3 g Extrelut® NT3 (Merck) filtriert, gut mit Dichlormethan gewaschen und das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (0,04–0,063 nm) mit Cyclohexan/Dichlormethan 1/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 142,3 mg (90,2% der Theorie)  
Rf (Cyclohexan/Dichlormethan 1/1) = 0,20

25 MS(EI): 379 (M + H)

HPLC, Retentionszeit = 5,14 min

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,01 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 3,75 (t, 2H), 7,3–7,9 (m, 8H)

[0121] Nach dem für Beispiel 1 beschriebenen Verfahren wurden die Verbindungen der Tabelle 2 erhalten.

30

35

40

45

50

55

60

65

## DE 100 15 866 A 1

Tabelle 2

Bei- spiel	Struktur	Herstel- lungsver- fahren	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t <sub>red</sub> ) [min]
2		A	2A	96,13	413 (M+H)	5,3
3		A	2A	98,83	373 (M+H)	5,55
4		A	3A	94,49	413 (M+H)	5,2
5		A	5A	93,01	431 (M+H)	5,12
6		A	6A	92,94	413 (M+H)	5,07
7		A	7A	95,32	413 (M+H)	5,09
8		A	8A	94,12	429 (M+H)	5,24

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

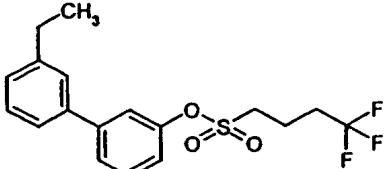
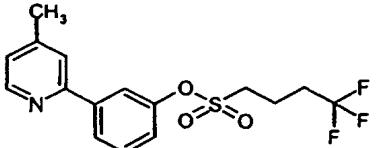
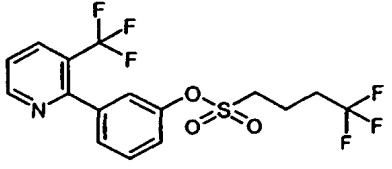
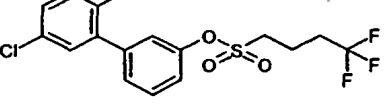
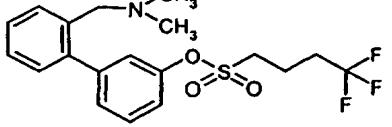
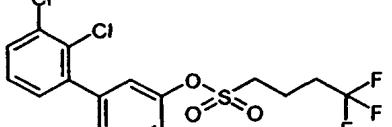
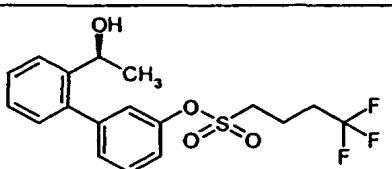
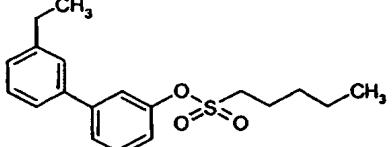
60

65

## DE 100 15 866 A 1

Bei- spiel	Struktur	Herstel- lungsver- fahren	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]
9		A	9A	94,23	429 (M+H)	5,26
10		A	3A	96,85	373 (M+H)	5,44
11		A	6A	94,51	373 (M+H)	5,31
12		A	7A	93,79	373 (M+H)	5,33
13		A	8A	94,82	389 (M+H)	5,49
14		A	10A	89,8	339 (M+H)	5,42
15		A	12A	92,81	413 (M+H)	5,18

## DE 100 15 866 A 1

Bei-spiel	Struktur	Herstel-lungsver-fahren	Ausgangs-verbin-dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]	
16		A	13A	81,01	373 (M+H)	5,28	5
17		A	11A	68,92	360 (M+H)	3,86	10
18		A	14A	83,51	414 (M+H)	4,63	15
19		A	15A	87,23	414 (M+H)	5,25	20
20		A	16A	73,21	401,447	3,59	25
21		A	17A	86,99	414 (M+H)	5,21	30
22		A	18A	57,2	389 (M+H)	4,54	35
23		A	13A	74,45	333 (M+H)	5,56	40
							45
							50
							55
							60

## DE 100 15 866 A 1

Bei- spiel	Struktur	Herstel- lungsver- fahren	Ausgangs- verbin- dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]
24		A	15A	81,92	374 (M+H)	5,53
25		A	17A	85,57	374 (M+H)	5,49
26		A	19A	90,63	391 (M+H)	4,85
27		A	20A	67,4	388 (M+H)	4,7
28		A	21A	84,04	415 (M+H)	5,46
29		A	23A	83,92	388 (M+H)	5,38
30		A	24A	81,62	397 (M+H)	4,51

55

60

65

## DE 100 15 866 A 1

Bei-spiel	Struktur	Herstel-lungsver-fahren	Ausgangs-verbin-dung	Ausbeute [%]	MS (EI) [m/z]	HPLC (t <sub>ret</sub> ) [min]
31		A	25A	64,05	401 (M+H)	4,83
32		A	20A	67,75	348 (M+H)	4,92
33		A	21A	83,09	375 (M+H)	5,77
34		A	24A	75,18	357 (M+H)	4,75
35		A	26A	70,69	(DCI,NH <sub>3</sub> ) 399 (M+H)	4,68
36		A	27A	73,59	(DCI,NH <sub>3</sub> ) 421 (M+NH <sub>4</sub> )	4,93
37		A	28A	66,4	(DCI,NH <sub>3</sub> ) 405 (M+NH <sub>4</sub> )	4,38

## Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

A-D-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> (I)

in welcher

A für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht,  
 wobei benachbarte Ringatome in Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch eine gesättigte oder teilweise ungesättigte Brücke umfassend 3 bis 7 Brückenatome ausgewählt aus der Gruppe Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel verbrückt sind, und  
 wobei Aryl, Heteroaryl und die Brücke gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy, -CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, -CONR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> und -

## DE 100 15 866 A 1

worin  
 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeuten,  
5 D für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Arylen oder 5- bis 10-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Arylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, Trifluormethoxy und - $CO_2R^{15}$  substituiert sind,  
worin  
10  $R^{15}$  Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl oder ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl bedeutet, und  
 $R^1$  für ( $C_4$ - $C_8$ )-Alkyl steht,  
für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,  
15 für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkenyl steht, oder  
für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkinyl steht,  
wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,  
und deren Salze,  
mit der Ausnahme von  
20 Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen D Phenylen und  $R^1$  1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorbutyl ist, und mit der Ausnahme von  
[1,1'-Biphenyl]-4-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat und  
[1,1'-Biphenyl]-2-yl 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Heptadecafluoro-1-octansulfonat.  
2. Verbindungen nach Anspruch 1,  
wobei  
25 A für ( $C_6$ - $C_{10}$ )-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht, wobei Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkanoyl, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy und Trifluormethoxy substituiert sind, wobei ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiert ist,  
D für Phenylen oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylen steht, wobei Phenylen und Heteroarylen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkenyl, ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkinyl, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, ( $C_3$ - $C_6$ )-Cycloalkyl, Halogen, Nitro, Cyano und Trifluormethoxy substituiert sind, und  
30  $R^1$  für ( $C_4$ - $C_8$ )-Alkyl steht, oder für ( $C_2$ - $C_8$ )-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und  
wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist,  
35 3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man [A] eine Verbindung der allgemeinen Formel (II),

A-D-OH (II)

40 in welcher  
A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,  
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),

45  $X^1-SO_2-R^1$  (III)

in welcher  
50  $X^1$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht, und  
 $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
umsetzt,  
oder  
[B] eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

A-X<sup>2</sup> (IV)

55 in welcher  
A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, und  
 $X^2$  für einen Rest ausgewählt aus der Gruppe -B(OR<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -SnR<sup>17</sup><sub>3</sub>, -ZnR<sup>18</sup> und -SiR<sup>19</sup>Cl<sub>2</sub> steht, worin  
R<sup>16</sup> für Wasserstoff oder ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl steht, oder  
60 zwei R<sup>16</sup>-Reste gemeinsam ( $C_2$ - $C_6$ )-Alkandiyl oder Benzol-1,2-diyl bedeuten, und  
R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup> und R<sup>19</sup> ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl bedeuten,  
in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Palladium-Katalysators und einer Base mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V),

65  $X^3-D-O-SO_2-R^1$  (V)

# DE 100 15 866 A 1

D und R<sup>1</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

umsetzt,

und gegebenenfalls nach [A] oder [B] Substituenten in den Reaktionsprodukten nach üblichen Methoden derivatisiert.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

5

A-D-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> (I)

in welche

A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

10

R<sup>1</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht,

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl steht, oder

15

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

und deren Salze,

zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

5. Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten nach Anspruch 4,

20

wobei

A und D die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben, und

R<sup>1</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, oder

25

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -

O- und -S- unterbrochen ist, und

25

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit den im Anspruch 4 oder S angegebenen Bedeutungen in Zusammenmischung mit mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

30

A-D-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>1</sup> (I)

in welchen

A und D die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und

35

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette durch ein oder zwei Heteroatome oder Gruppen ausgewählt aus der Gruppe -O-, -S-, -SO- und -SO<sub>2</sub>- unterbrochen ist,

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl steht, oder

für (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkinyl steht,

wobei Alkyl, Alkenyl und Alkinyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen und/oder Cyano substituiert sind,

40

und deren Salze,

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Schmerzzuständen und/oder neurodegenerativen Erkrankungen.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei

45

A und D die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung haben, und

R<sup>1</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht, wobei die Kohlenstoffkette gegebenenfalls durch ein oder zwei Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe -O- und -S- unterbrochen ist, und

wobei Alkyl gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert ist.

50

55

60

65

**- Leerseite -**